



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013119869/04, 11.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.10.2010 US 61/392,449

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.05.2013(86) Заявка РСТ:
US 2011/055791 (11.10.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/051194 (19.04.2012)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

(71) Заявитель(и):

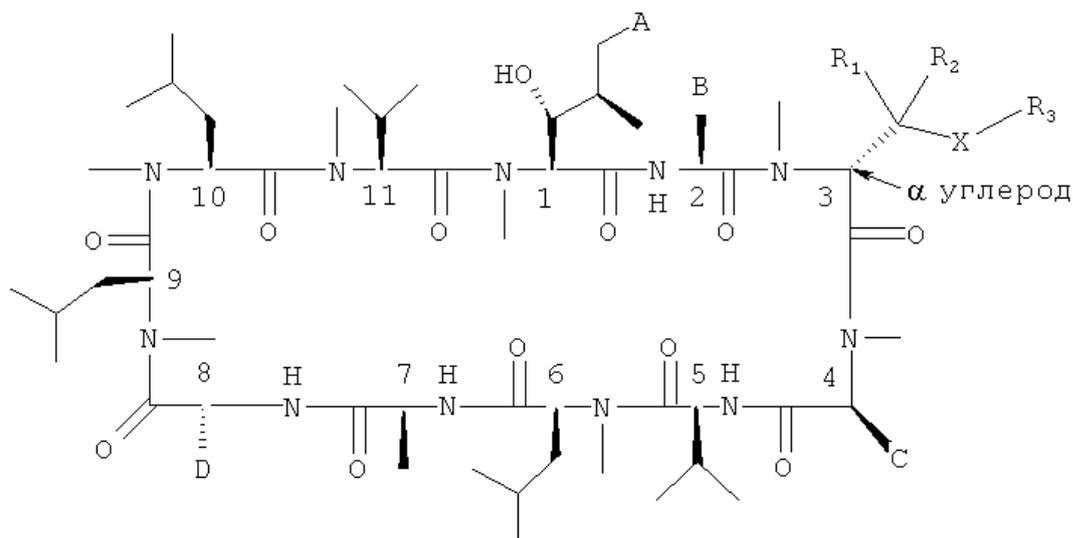
АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

КАРЛИНГ Уильям Роберт (GB),
ФРИДРИХ Кэтрин Саймон Викторир (GB),
ГАРСТ Майкл Е. (US),
СТЕРН Майкл Е. (US),
ШАУМБУРГ Кристофер С. (US)(54) **АНАЛОГИ ЦИКЛОСПОРИНА**(57) **Формула изобретения**

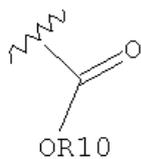
1. Соединение формулы (I)

(I)



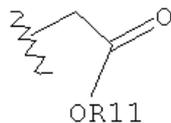
где:

А является $-\text{CH}=\text{CHR}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHR}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$,
 при этом R является $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{SH}$; $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$, при этом n является 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
 $-\text{CH}_2$ -карбоксил; карбоксил;



при этом R10 является C_1 - C_6 алкилом;

или



при этом R11'= C_1 - C_6 алкил;

В является $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1-гидроксиэтилом, изопропилом или n-пропилом;

С является изобутилом, 2-гидроксиизобутилом или 1-метилпропилом;

Д является $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_1 и R_2 , которые могут быть идентичными или разными, каждый является водородом или C_1 - C_4 алкилом или вместе являются C_3 - C_7 циклоалкилом;

X является серой или $-\text{S}(\text{O})_n$, при этом n является 1 или 2;

R_3 является водородом; прямым или разветвленным C_1 - C_6 алкилом; прямым или разветвленным C_2 - C_6 алкенилом; прямым или разветвленным C_2 - C_6 алкинилом; C_3 - C_7 циклоалкилом; C_4 - C_7 гетероциклилом, имеющим 1-3 гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода и серы; арилом; гетероарилом;

$-(\text{CHR}')_m-\text{NH}-\text{CNH}_2\text{NH}$;

$-(\text{CHR}')_m-\text{COOH}$;

$-(\text{CHR}')_m-\text{NHR}''$;

$-(\text{CHR}')_m-\text{NHCOR}''$;

при этом m является 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R' является независимым водородом, прямым или разветвленным C_1 - C_6 алкилом, прямым или разветвленным C_2 - C_6 алкенилом; прямым или разветвленным C_2 - C_6 алкинилом; C_3 - C_7 циклоалкилом; C_4 - C_7 гетероциклилом, имеющим 1-3 гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода и серы; арилом; гетероарилом; или отсутствует;

R'' является $-(\text{CHR}')_p\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CHR}')_p\text{NHCOC}$, $-(\text{CHR}')_p\text{NHCOOH}$, при этом p является 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

при этом R_3 в некоторых случаях может быть замещен одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, C_1 - C_6 алкил; галоген; гидроксил;

алкоксикарбонил; карбоксил; циклоалкил; насыщенный или частично ненасыщенным 5-6-членный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, выбираемых из азота, кислорода и серы, при этом гетероциклил в некоторых случаях замещен одной или несколькими группами C_1 - C_6 алкил; арил; гетероарил; амино; моноалкиламино; диалкиламино; амидино; гуанидин или мочевиной.

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выбрано из группы, состоящей из:

$[(\text{S})-2\text{-диэтиламиноэтилтиометил-Сар}]^3$ циклоспорин А;

- [(S)-2-(4-пиридил)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-метилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-пентилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-аминоэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(R)-2-амино-2-карбометокси-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-диметиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-(4-метилпиперидинил)тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-(морфолино)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-карбометоксиметилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-карбометоксиэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(S)-2-амино-2-карбометокси-1,1-диметил-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(R)-2-амино-2-карбогидрокси-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-карбогидроксиметилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(S)-2-амино-2-карбогидрокси-1,1-диметил-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-карбогидроксиэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-изопропиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-гуанидиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [метилен-Сар]³циклоспорин А;
 [дигидро-МеВmt]¹[метилен-Сар]³циклоспорин А;
 [метилен-Сар]³циклоспорин D;
 [(S)-2-диэтиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [дигидро-МеВmt]¹[(S)-2-диэтиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-диэтиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин D;
 [(S)-2-(4-пиридил)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-метилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-пентилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-аминоэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(R)-2-амино-2-карбометокси-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-диметиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-(4-метилпиперидинил)тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-(морфолино)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-карбометоксиметилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-{(S)-2-Амино-2-карбометокси-1,1-диметил-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-(N-имидазолил)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-(N-пиразолил)этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-диэтиламино-1,1-диметил-этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
 [(S)-2-морфолино-1,1-диметил-этилтиометил-Сар]³циклоспорин А;

[(S)-3-диэтиламинопропилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-3-(морфолино)-пропилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-меркаптометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-аллилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-{(R)-2-амино-2-карбогидрокси-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-карбогидроксиметилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-{(S)-2-амино-2-карбогидрокси-1,1-диметил-этил}тиометил-Сар]³циклоспорин А;

[(S)-карбогидроксиэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-изопропиламиноэтилтиометил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-гуанидиноэтил-1-сульфанилметил-Сар]³циклоспорина А гидрохлорид;
[(S)-2-диэтиламиноэтил-1-сульфинилметил-Сар]³циклоспорин А;
[дигидро-МеVmt]¹[(3)-2-диэтиламиноэтил-1-сульфинилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-3-диэтиламинопропил-1-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-3-(Морфолино)пропил-1-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-(4-метилпиперидинил)-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-(2-диэтиламино-1,1-диметил)-этил-1-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-(2-морфолино-1,1-диметил)-этил-1-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-3-(4-окси-морфолин-4-ил)-пропил-1-сульфонилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-(3-карбоксыпропиониламино)этил-1-сульфанилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-(4-карбоксыбутириламино)этил-1-сульфанилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-(ацетиламино-ацетиламино)этил-1-сульфанилметил-Сар]³циклоспорин А;
[(S)-2-(диметиламино-ацетиламино)этил-1-сульфанилметил-Сар]³циклоспорин А;
и фармацевтически приемлемых солей любого из указанных выше соединений.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является -СН₂СН₃, С является изобутилом и D является -СН₃.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является 1-гидроксиэтилом, С является изобутилом и D является -СН₃.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является изопропилом, С является изобутилом и D является -СН₃.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является n-пропилом, С является изобутилом и D является -СН₃.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является -СН₂СН₃, С является 1-метилпропилом и D является -СН₃.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является -СН₂СН₃, С является изобутилом и D является -СН₂ОН.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А является -СН=СНСН₃, В является -СН₂СН₃, С является 2-гидроксиизобутилом и D является -СН₃.

10. Соединение по любому из пп.3-9, отличающееся тем, что R3 выбрано из группы, состоящей из

$-(CHR')_m-NH-CN_2NH$;

$-(CHR')_m-COOH$;

$-(CHR')_m-NHR''$;

$-(CHR')_m-NHCOR''$;

при этом m является 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R' является независимым водородом, прямым или разветвленным C_1-C_6 алкилом, прямым или разветвленным C_2-C_6 алкенилом; прямым или разветвленным C_2-C_6 алкинилом; C_3-C_7 циклоалкилом; C_4-C_7 гетероциклилом, имеющим 1-3 гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода и серы; арилом; гетероарилом; или отсутствует; а

R'' является $-(CHR')_pN(CH_3)_2$, $-(CHR')_pNHCOC$ или $-(CHR')_pNHCOOH$, при этом p является 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что m является 1, 2 или 3; каждый R' является независимо H или отсутствует; и R'' является $-(CHR')_pN(CH_3)_2$, $-(CHR')_pNHCOC$ или $-(CHR')_pNHCOOH$, при этом p является 0, 1 или 2.

12. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, одно соединение по любому из пп.1-10, и такое соединение представлено одним или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

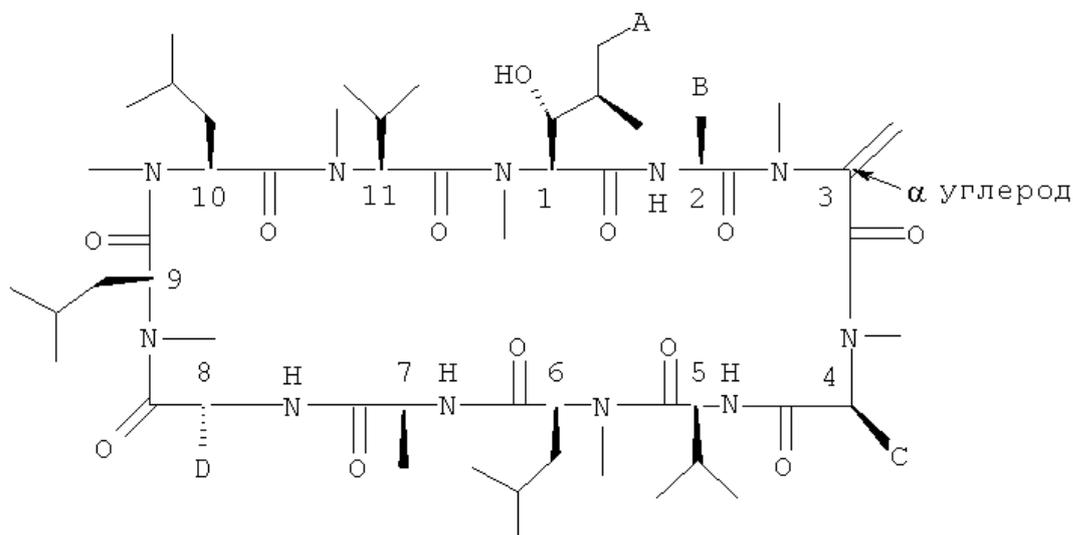
13. Фармацевтическая композиция, включающая, по меньшей мере, одно соединение по любому из пп.1-10, представленное одним или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, при этом концентрация соединения в композиции составляет приблизительно от 0,01 до 0,05 массовых долей.

14. Способ лечения состояния, выбранного из состояния сухости глаз, блефарита, заболевания мейбомиевой железы, аллергического конъюнктивита, атопического и весеннего кератоконъюнктивита, птеригий, глазных симптомов реакции «трансплантат против хозяина», глазной аллергии, атопического кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, увеита, переднего увеита, болезни Бехчета, синдрома Стивена-Джонсона, глазного рубцового пемфигоида, хронического воспаления глазной поверхности, вызванного вирусной инфекцией, простого герпетического кератита, глазной розацеи, пингвекулы, для предотвращения реакции отторжения роговицы, и для восстановления чувствительности роговицы, которая была нарушена операцией на роговице или другой поверхности глаза, и такой способ включает введение млекопитающему соединения по любому из пп.1-10 или введение фармацевтической композиции по п.12 или 13.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.

16. Соединение по формуле (III):

(III)



где А представляет $-\text{CH}=\text{CHR}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$, при этом R представляет $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$; $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$, при этом $n=1-6$; $-\text{CH}_2$ -карбоксил, карбоксил, алкоксикарбонил или $-\text{CH}_2$ -алкоксикарбонил;

В представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1-гидроксиэтил, изопропил или N-пропил;

С представляет изобутил, 2-гидроксиизобутил или 1-метилпропил;

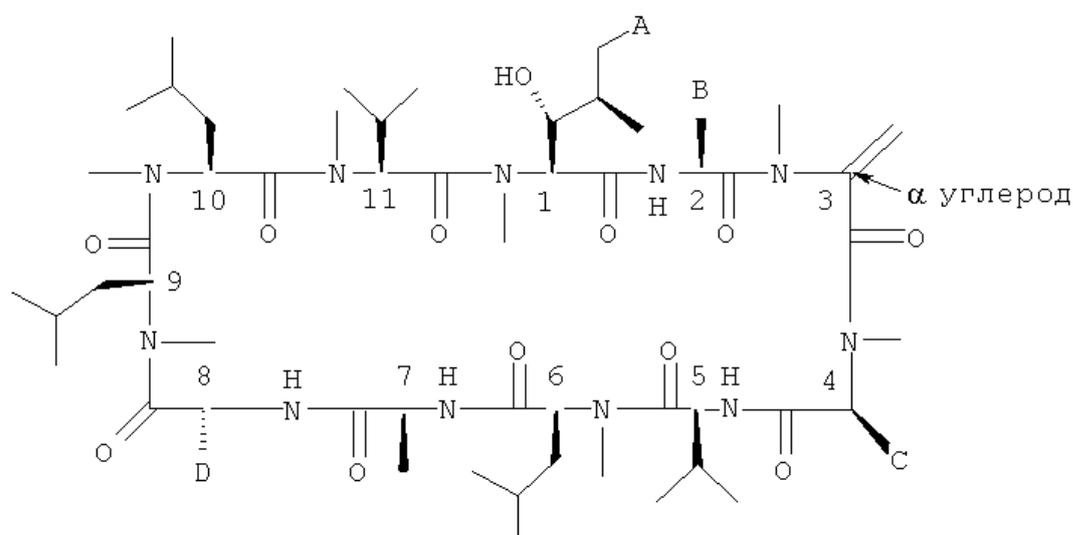
D представляет $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OH}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.16, отличающееся тем, что А является $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, В является $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, С является изобутилом и D является $-\text{CH}_3$.

18. Способ получения соединения по формуле (III)

(III)



где А представляет $-\text{CH}=\text{CHR}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$, при этом R представляет $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$; $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_n$, при этом $n=1-6$; $-\text{CH}_2$ -карбоксил, карбоксил, алкоксикарбонил или

-CH₂-алкоксикарбонил;

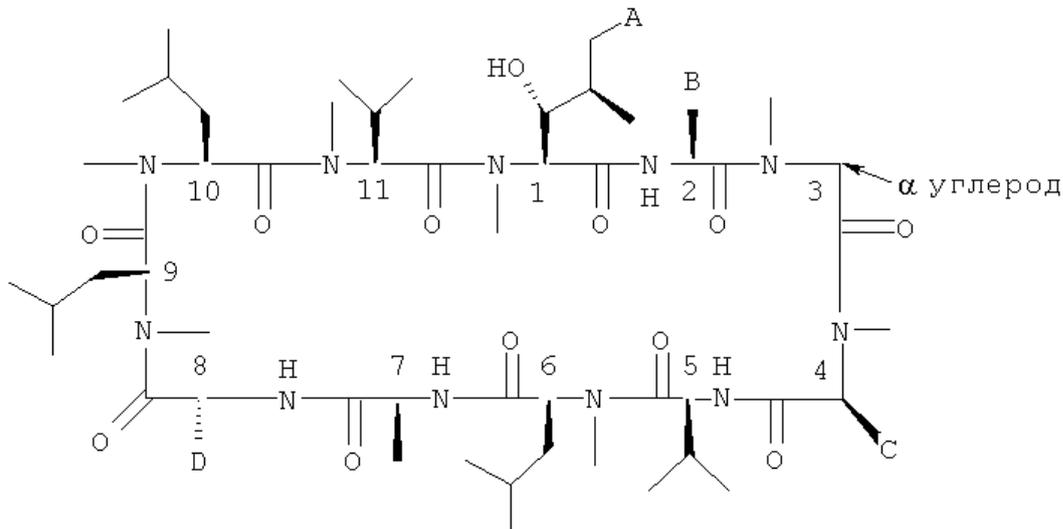
В представляет -CH₂CH₃, 1-гидроксиэтил, изопропил или n-пропил;

С представляет изобутил, 2-гидроксиизобутил или 1-метилпропил;

D представляет -CH₃ или -CH₂OH;

при этом способ включает реакцию соединения по формуле (II)

(II)



при этом А, В, С и D имеют указанное выше определение с сильным основанием при температуре в диапазоне от -78°С до -70°С, с последующей обработкой в потоке газом диоксид углерода при температуре от -70°С до 15°С, с последующей обработкой избытком хлорметилхлорформата при температуре между -50°С и комнатной температурой, с последующим гашением реакционной смеси уксусной кислотой в интервале от 0°С до комнатной температуры с получением соединения по формуле (III).

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что сильное основание представлено лития диизопропиламидом.

А
6
9
8
6
1
1
9
8
6
9
2
0
1
3
1
1
9
8
6
9
А
R
U

R
U
2
0
1
3
1
1
9
8
6
9
А